

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/914544

PCT/FR 00/00495

INPI
INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

REC'D 21 MAR 2000
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

FR 00/495

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 02 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

M. Planche

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 02/03/99

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 02516 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75

DATE DE DÉPÔT 01 MARS 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET PLASSERAUD

84, rue d'Amsterdam

F-75440 PARIS CEDEX 09

n° du pouvoir permanent BFF990049 références du correspondant 01 44 63 41 11
téléphone

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Comprimé orodispersible présentant une faible friabilité et son
procédé de préparation.

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

LABORATOIRES PROGRAPHARM

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s)

FRANCAISE

Adresse (s) complète (s)

Zone Industrielle de Saint-Arnoult
28170 CHATEAUNEUF-EN-THYMERAI

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

Catherine TOUATI
CPI n° 97 0306

Touati

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

[Signature]

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 02516

CT/PDe

TITRE DE L'INVENTION: Comprimé orodispersible présentant une faible friabilité et son procédé de préparation.

LA TITULAIRE, LABORATOIRES PROGRAPHARM S.A.
représentée par :

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
F-75440 PARIS CEDEX 09

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

1) DI COSTANZO Laurent
15, rue Révérend Aubry
F-94120 FONTENAY-SOUS-BOIS

3) DI COSTANZO Mathieu, Ernest, Jean-Baptiste
Chemin des Croix
06650 OPIO
FRANCE

2) GENDROT Edouard, André
24, rue de Dreux
F-28500 GARNAY

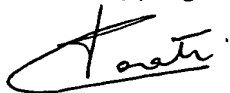
4) CHAUVEAU Charles, André
2, ruelle des Bruyères
F-06560 VALBONNE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 21 avril 1999

Catherine TOUATI
CPI n° 97 0306



COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT
UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

L'invention a pour objet un comprimé orodispersible, c'est à dire un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive préférentiellement en moins de 40 secondes et même en moins de 30 secondes. Elle vise également le procédé de préparation de ce comprimé.

Les comprimés à délitement rapide déjà connus, par exemple ceux décrits par la Société Demanderesse dans FR 97 09233, FR 98 14034 , FR 92 08642 et FR 91 09245 présentent souvent une friabilité élevée ce qui impose des précautions particulières lors des opérations de transfert et de conditionnement et limite le choix du type de conditionnement utilisé.

L'invention a pour but, surtout, de fournir des comprimés du genre en question présentant une palatabilité agréable et une friabilité (mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), c'est-à-dire une dureté et une résistance à l'abrasion, permettant leur conditionnement et leur transport par des moyens classiques ainsi qu'une utilisation facile pour le patient.

La Société Demanderesse a trouvé que de façon surprenante et inattendue, il était possible de faire comporter l'ensemble de ces propriétés, dont certaines peuvent paraître incompatibles avec d'autres, à un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche en moins de 30 secondes au contact de la salive en formant une suspension aisée à

avaler, lesdits comprimés étant à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, 5 dès lors qu'avant compression au moins la majeure partie de l'agent lubrifiant n'est plus incorporée dans le mélange d'excipients mais placée au contact de la surface extérieure de la masse constitutive du futur comprimé.

Un tel comprimé peut être conditionné au moyen de 10 procédés standard, c'est-à-dire en utilisant des dispositifs industriels classiques. Le comprimé est suffisamment dur pour permettre une extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné, cette extraction étant opérée par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule 15 de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure.

Le comprimé conforme à l'invention est donc caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant qui entre dans sa constitution et qui est sous forme pulvérulente se 20 trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé, et par le fait que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

25 L'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

De préférence, l'agent lubrifiant est choisi dans 30 le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le po-

lyoxyéthylèneglycol micronisé (macrogol 6000 micronisé), la leucine, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant, mise en œuvre dans le comprimé conforme à l'invention, est de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé selon l'invention, la totalité de l'agent lubrifiant est répartie à la surface extérieure du comprimé.

Il est souligné que cette quantité est jusqu'à dix fois inférieure à celle qui était nécessaire dans les comprimés à délitement rapide du genre en question connus dans lesquels l'agent lubrifiant est réparti au sein de l'excipient.

La granulométrie de l'agent lubrifiant pulvérulent est telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent.

Selon un mode de réalisation avantageux, cette granulométrie est inférieure à 30 microns et de préférence inférieure à 10 microns.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

L'agent soluble est de préférence un agent soluble diluant à propriétés liantes, tel que notamment un polyol. Cet agent soluble peut de façon avantageuse être choisi conformément à ce qui est décrit dans les demandes de brevet au nom de la Société Demanderesse FR9709233 ou FR9814034.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé conforme à l'invention, le mélange d'excipients com-

porte un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

Comme agent perméabilisant, on peut utiliser un composé choisi dans le groupe comprenant notamment les silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, tels que la silice précipitée, plus connue sous le nom de marque SYLOID®, la silice colloïdale plus connue sous le nom d'AEROSIL® 200, les maltodextrines, les bêta-cyclodextrines et leurs mélanges.

L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine didrochalcone et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation des comprimés.

Toute substance active pouvant être mis en œuvre dans des comprimés à délitement rapide du genre en question peut avantageusement être utilisée dans les comprimés conformes à l'invention.

A titre de substance active, on peut utiliser au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux,

les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les
5 myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les
10 hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Pour des comprimés de 17mm de diamètre conformes à l'invention, la dureté est de façon avantageuse supérieure
15 à 20 N, de préférence supérieure à 40 N et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N. Cette dureté est dans tous les cas au moins égale à la force nécessaire pour rompre l'opercule fermant le blister dans lequel le comprimé est conditionné.

20 La friabilité des comprimés conformes à l'invention mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

La dimension la plus grande du comprimé conforme à l'invention peut être supérieure à 5 mm, voire à 17 mm et
25 peut atteindre 25 mm.

Les comprimés classiques de cette taille ont tendance à se rompre lorsque, conditionnés dans des blisters, on les en retire en vue de leur administration, notamment lorsque le blister est en totalité constitué d'une matière
30 métallique telle que l'aluminium.

Grâce à leur faible friabilité, de telles ruptures ne se produisent pas dans le cas des comprimés conformes à

l'invention, qui sont donc tout particulièrement adaptés à être conditionnés dans des blisters constitués en totalité d'aluminium.

En effet, la bonne résistance à la rupture des comprimés selon l'invention permet de réduire substantiellement les risques de cassure du comprimé et permet une extraction aisée du comprimé hors du blister par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé conforme à l'invention.

Par ailleurs, le comprimé conforme à l'invention permet de satisfaire les normes de sécurité vis-à-vis des enfants, étant donné qu'il peut être conservé dans des blisters à double protection, c'est-à-dire déchirables et/ou pelables, le risque de cassure lors de l'extraction hors d'un conditionnement constitué par blister non pelable est substantiellement réduit.

Il est donc possible de conditionner les comprimés conformes à l'invention dans des blisters tout en aluminium d'une épaisseur importante permettant une totale étanchéité à l'humidité et donc d'obtenir un produit commercial présentant d'excellentes propriétés de conservation.

S'agissant de préparer le comprimé conforme à l'invention, conformément à l'invention on procède comme indiqué ci-après.

On connaît déjà des procédés de préparation de comprimés de composition classique comportant nécessairement en mélange avec leurs autres constituants, les quantités habituelles et importantes d'agent lubrifiant, représentant généralement de 0,5 à 2 % du poids du comprimé et permettant non seulement de favoriser la compression mais également de faciliter l'écoulement du mélange pulvé-

rulent ; ces procédés mettent en œuvre des dispositifs, tels que celui décrit dans le brevet EP 673 280, propres à pulvériser du lubrifiant sur les matrices de machines à comprimer pour limiter ou empêcher le grippage des machines à comprimer.

Les comprimés obtenus par ces procédés ne présentent pas les propriétés avantageuses dont il a été question plus haut des comprimés conformes à l'invention.

Ces derniers peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé conforme à l'invention qui comprend successivement:

- la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble, ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

Le procédé conforme à l'invention présente l'avantage résidant dans le fait que les forces de compression devant être appliquées pour l'obtention du comprimé sont sensiblement plus faibles que celles utilisées dans les

procédés connus, tout en conduisant à une dureté égale, voire supérieure à celle des comprimés classiques.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, les forces de compression sont de
5 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

Même avec de telles forces de compression, il est possible d'obtenir des comprimés de grande dimension présentant une dureté supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N, et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N.
10

On rappelle par ailleurs, qu'avec les comprimés de l'art antérieur, il était nécessaire de modifier la quantité de lubrifiant incorporé dans le mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre dans le comprimé. Au contraire et de façon tout à fait avantageuse, le procédé conforme à l'invention ne requiert pas une telle modification de la formulation du mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre.
15

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui sont relatifs à des modes de réalisation avantageux.
20

EXEMPLE 1 :

25 **Comprimé de paracétamol dosé à 500 mg.**

Le Tableau 1 donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

TABLEAU 1

| <u>CONSTITUANTS</u> | <u>FORMULE UNITAIRE</u> | <u>FORMULE CENTESIMALE</u> |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Paracétamol enrobé | 548,70 | 39,17 |
| Mannitol pour compression directe | 514,80 | 36,74 |
| Mannitol poudre cristalline | 171,50 | 12,24 |
| Crospovidone | 120,00 | 8,57 |
| Aspartame | 40,00 | 2,86 |
| Arôme cassis | 5,00 | 0,36 |
| Stéarate de Magnésium | 0,90 | 0,06 |
| TOTAL | 1400,70mg | 100,0 % |

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

5 On introduit les microcristaux de paracétamol dans une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E 100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère
10 ayant la formule donnée dans le tableau 2 ci-dessous.

On tamise tous les excipients sauf le stéarate de magnésium et on homogénéise le mélange comprenant le paracétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

15 On procède à la compression avec une comprimeuse équipée de matrices et de poinçons de diamètre 17 mm ; on pulvérise préalablement sur les parois des matrices et sur les poinçons du stéarate de magnésium en tant que lubrifiant (la quantité excédentaire non adhérente de stéarate de magnésium étant aspirée avant la compression).

La force de compression est de l'ordre de 16kN à 25kN ce qui permet d'obtenir des comprimés d'une dureté de 80 Newtons.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 30 secondes.

Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La friabilité mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- friabilité des comprimés", Janvier 1993) à l'aide d'un appareil à ailettes est inférieure à 1%.

La quantité de stéarate de magnésium réparti à la surface d'un comprimé est de 0,9mg soit 0.64 pour mille.

Tableau 2

| <u>CONSTITUANTS</u> | <u>FORMULE UNITAIRE</u> | <u>FORMULE CENTESIMALE</u> |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Paracétamol enrobé | 500,00 | 91,12 |
| Eudragit NE 30 D en sec | 12,10 | 2,21 |
| Eudragit E 100 | 24,30 | 4,43 |
| Silice colloïdale | 12,30 | 2,24 |
| TOTAL | 548,70 mg | 100,0 % |

EXEMPLE 2 :

Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg.

Le tableau 3 donne la formule unitaire de ce comprimé.

TABLEAU 3

| CONSTITUANTS | FORMULE UNITAIRE | FORMULE CENTESIMALE |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Granulé enrobé d'ibuprofène | 256,20 | 36,60 |
| Mannitol granulé | 192,80 | 27,54 |
| Mannitol poudre | 193,40 | 27,63 |
| Croscarmellose | 21,00 | 3,00 |
| Silice précipitée | 7,00 | 1,00 |
| Aspartam | 25,00 | 3,57 |
| Arôme citron | 4,00 | 0,57 |
| Stéarate de magnésium | 0,60 | 0,09 |
| TOTAL | 700,00 mg | 100,00 |

5

On calibre les excipients identifiés dans le tableau 2 sur une grille de 1000 microns d'ouverture de mailles.

10 On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est donnée dans le tableau 3 ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, la
15 silice précipitée et l'arôme.

On prépare un mélange homogène.

On pulvérise sur les parois des matrices et sur les poinçons d'une machine rotative du stéarate de magnésium (on aspire la quantité excédentaire de stéarate de
20 magnésium).

On comprime le mélange obtenu introduit dans les matrices de la machine rotative entre les poinçons recou-

verts de stéarate de magnésium avec une force de compression de l'ordre de 7 kN, afin d'obtenir des comprimés ayant les caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665 mg et 735 mg ;
- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50N;
- friabilité inférieure à 1% ;
- temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 30 secondes.

Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La quantité de stéarate de magnésium sur le comprimé final est de 0,6mg soit 0,8 pour mille.

TABEAU 4

Formule du granulé enrobé d'ibuprofène

| <u>CONSTITUANTS</u> | <u>FORMULE UNITAIRE</u> | <u>FORMULE CENTESIMALE</u> |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Ibuprofène | 200,00 | 78,06 |
| Ethylcellulose | 35,00 | 13,66 |
| Silice précipitée | 14,20 | 5,55 |
| HPMC* | 7,00 | 2,73 |
| TOTAL | 256,20 mg | 100,00 % |

*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

EXEMPLE 3 :

Comprimé d'aspirine dosé à 500 mg

Le tableau 5 donne la formule unitaire de ce comprimé.

TABLEAU 5

| <u>CONSTITUANTS</u> | <u>FORMULE UNITAIRE</u> | <u>FORMULE CENTESIMALE</u> |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Granulé enrobé d'aspirine | 564,00 | 40,29 |
| Mannitol granulé, | 336,00 | 24,00 |
| Mannitol pulvérulent | 336,00 | 24,00 |
| Crospovidone | 120,00 | 8,57 |
| Silice précipitée | 14,00 | 1,00 |
| Aspartam | 14,40 | 1,03 |
| Acésulfame de potassium | 9,60 | 0,89 |
| Arôme citron | 5,00 | 0,36 |
| Stéarate de sodium | 0,90 | 0,06 |
| | 1400,00 mg | 100,00 % |

5

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau 6 ci-après et par compression sur une comprimeuse dont les parois des matrices et les poinçons ont préalablement été recouverts par pulvérisation de stéarylfumarate de sodium.

10

TABLEAU 6

Formule du granulé enrobé d'aspirine

| <u>CONSTITUANTS</u> | <u>FORMULE UNITAIRE</u> | <u>FORMULE CENTESIMALE</u> |
|---------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Aspirine | 500,00 | 88,85 |
| Ethylcellulose | 50,00 | 8,87 |
| HPMC* | 10,00 | 1,77 |
| Silice colloïdale | 4,00 | 0,71 |
| | 564,00 mg | 100,00 % |

*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

Les comprimés ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

- 5 - quantité de stéaryl fumarate de sodium: 0,9mg
 soit 0,64 pour mille
- Résistance à la rupture : 30 à 60 N
- Friabilité : inférieure à 1%
- Temps de désagrégation inférieur à 30s.

REVENDICATIONS

1. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence inférieure à 0,5%, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que sa plus grande dimension est supérieure à 5 mm, de préférence supérieure à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyoxyéthylène glycol micronisé.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le lubrifiant est le stéarate de magnésium.

6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la quantité d'agent lubrifiant est de l'ordre de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé).

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant a une granulométrie telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent, de préférence inférieure à 30 microns et plus préférentiellement encore inférieure à 10 microns.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients peut comporter un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il est destiné à être conditionné dans des blisters totalement en aluminium, pouvant en outre comporter une pellicule de matière
5 plastique à déchirer avant ouverture.

11. Procédé de préparation du comprimé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'il comprend successivement:

- 10 - la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- 15 - le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a
20 été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé
25 par le fait que les forces de compression sont de 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

THIS PAGE BLANK (USPTO)